

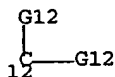
MSTR 1D

G1—G14

G1 = 5



G3 = 12



G12 = Ph (SO)  
G14 = 2



MPL: claim 1

L13 ANSWER 5 OF 9 MARPAT COPYRIGHT 2003 ACS

AN 110:192649 MARPAT

TI Preparation of 5-heterocyclyl-3H-indoles as cardiovascular agents

IN Mertens, Alfred; Kling, Lothar; Mueller-Beckmann, Bernd; Von der Saal, Wolfgang

PA Boehringer Mannheim G.m.b.H., Fed. Rep. Ger.

SO Ger. Offen., 16 pp.

CODEN: GWXXBX

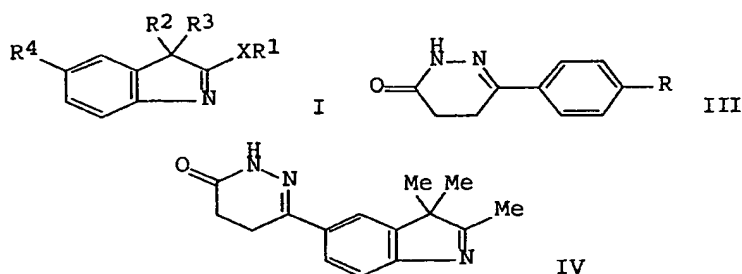
DT Patent

LA German

FAN.CNT 1

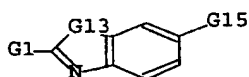
	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	DE 3706427	A1	19880908	DE 1987-3706427	19870227
	EP 280224	A2	19880831	EP 1988-102533	19880222
	EP 280224	A3	19900411		
	EP 280224	B1	19940601		
	R: AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE				
	AT 106400	E	19940615	AT 1988-102533	19880222
	US 4925845	A	19900515	US 1988-159744	19880224
	JP 63227587	A2	19880921	JP 1988-42432	19880226
PRAI	DE 1987-3706427		19870227		
	EP 1988-102533		19880222		

GI

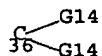


AB The title compds. [I; R1 = R5R6R7C6H2; R2,R3 = alkyl, alkenyl, cycloalkyl, (un)substituted Ph; R2R3 = atoms to complete spirocycloalkyl; R4 = (un)substituted heterocyclyl; R5-R7 = H, alkanesulfonyloxy, CO2H, CONH2, H2NSO2, substituted NH2, (un)substituted heterocyclyl, etc., or when X = bond, R5-R7 = alkyl, alkenyl, alkynyl, etc.; X = bond, alkylene, CH:CH, NH, CONH] were prepared as cardiovascular agents (no data). Phenylpyridazinone III (R = NHNH2) was stirred 3 h with Me2CHCOME in EtOH to give III (R = NHN:CMechMe2) which was stirred 3 h at 120° in polyphosphoric acid to give title compound IV.

MSTR 3C



G1 = NH2  
G13 = 36



G14 = Ph (SO)  
MPL: claim 2  
NTE: G15 represents substituents from 2 starting materials

L13 ANSWER 6 OF 9 ZCAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS  
AN 1987:102015 ZCAPLUS  
DN 106:102015  
TI Two new oxindole syntheses  
AU Fleming, Ian; Loreto, Maria Antonietta; Wallace, Ian H. M.  
CS Univ. Chem. Lab., Cambridge, CB2 1EW, UK  
SO Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1986), (2), 349-59  
CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X  
DT Journal  
LA English

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Off nlegungsschrift  
11 DE 3706427 A1

21 Aktenzeichen: P 37 06 427.4  
22 Anmeldetag: 27. 2. 87  
23 Offenlegungstag: 8. 9. 88

61 Int. Cl. 4:  
C07D 403/04

C 07 D 401/14  
C 07 D 521/00  
C 07 D 237/04  
A 61 K 31/60

DE 3706427 A1

Verordeneigentum

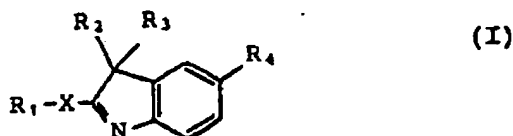
51 // C07D 401/04, 408/14, 417/14, 403/14, 405/14, 413/14 (C07D 521/00, 207:00) (C07D 521/00, 211:00) (C07D 521/00, 231:00) (C07D 521/00, 233:00) (C07D 521/00, 235:00) (C07D 521/00, 237:00) (C07D 521/00, 239:00) (C07D 521/00, 241:00) (C07D 521/00, 249:00) C07D 521/00

71 Anmelder:  
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

72 Erfinder:  
Mertens, Alfred, Dr.rer.nat., 6805 Schriesheim, DE;  
Kling, Lothar, Dr., 6800 Mannheim, DE;  
Müller-Beckmann, Bernd, Dr.med.vet., 6718  
Grünstadt, DE; Saal, Wolfgang von der, Dr.rer.nat.,  
6840 Weinheim, DE

64 Neue substituierte 3H-Indole, Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel

Verbindungen der allgemeinen Formel I



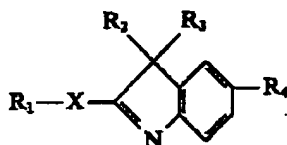
in welcher  
R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet oder R<sub>1</sub> einen heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Fünf- oder Sechsrings substituiert oder mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R<sub>1</sub> neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkynyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylamino-gruppe bedeutet, R<sub>2</sub> eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet, R<sub>3</sub> eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit R<sub>2</sub> zusammen

eine Cycloalkylengruppe darstellt, R<sub>4</sub> einen heterocyclischen Fünfring mit 1-4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1-5 Heteroatomen darstellt, wobei die Fünf- und Sechsrings substituiert sein können, X eine Bindung, eine Alkyl-, die Vinyl-, die Iminogruppe -NH- oder die -CONH-Gruppe bedeutet, deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren, Verfahren zu deren Herstellung, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur ...

DE 3706427 A1

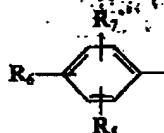
## Patentansprüche

## 1. Verbindung der allgemeinen Formel I



(I)

in welcher  
R<sub>1</sub> einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt,



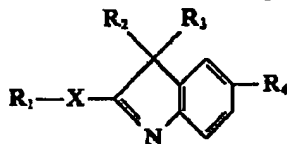
(II)

wobei R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-, Trifluor-methansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethan-sulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, N-Alkyl-Alkylsulfonylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxy-alkyloxy-, Alkoxy-carbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluor-methyl- oder Cyangruppe sein können, oder R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls substituierten Naphtylrest bedeutet oder R<sub>1</sub> einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Fünfring mit 1—4 Heteroatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Sechsring mit 1—5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R<sub>1</sub> neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylamino-Gruppe bedeutet,

R<sub>2</sub> eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet  
R<sub>3</sub> eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit R<sub>2</sub> zusammen eine Cycloalkylengruppe darstellt,  
R<sub>4</sub> einen heterocyclischen Fünfring mit 1—4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1—5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- und Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und die vorgenannten Fünf- und Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Halogen-, Oxo- oder Cyangruppen substituiert sein können,  
X eine Bindung, eine Alkyl-, die Vinyl-, die Iminogruppe —NH— oder die Carbonylaminogruppe —CONH— bedeutet,

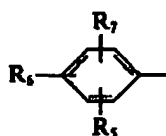
deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren.

## 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

in welcher  
R<sub>1</sub> einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt,



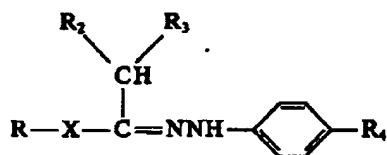
(II)

wobei  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, N-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxyalkyloxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können, oder  $R_1$  einen gegebenenfalls substituierten Naphthylrest bedeutet oder  $R_1$  einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Fünfring mit 1–4 Heteroatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Sechsring mit 1–5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt,  $R_1$  neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkynyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylamino-Gruppe bedeutet,

- $R_2$  eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet, 30  
 $R_3$  eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit  $R_2$  zusammen eine Cycloalkylengruppe darstellt,  
 $R_4$  einen heterocyclischen Fünfring mit 1–4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1–5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- und Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und die vorgenannten Fünf- und Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Halogen-, Oxo- oder Cyangruppen substituiert sein können, 35  
X eine Bindung, eine Alkyl-, die Vinyl-, die Iminogruppe  $-NH-$  oder die Carbonylaminogruppe  $-CONH-$  bedeutet, 40

deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

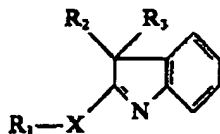
#### A) Verbindungen der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und X die oben angegebene Bedeutung haben, durch eine Fischer-Indol-Synthese cyclisiert, oder

B) im Falle, daß  $R_4$  einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy- oder Oxogruppen substituierten Pyridazinylrest darstellt, Verbindungen der allgemeinen Formel XI



(XI)

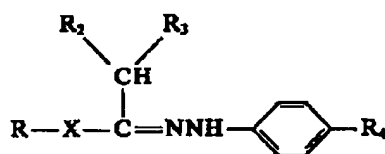
in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Säurechloriden der allgemeinen Formel XII



oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R<sub>1</sub> neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkynyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylaminogruppe bedeutet,

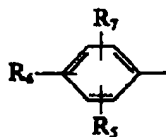
- R<sub>2</sub> eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet, 5  
 R<sub>3</sub> eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit R<sub>2</sub> zusammen eine Cycloalkylengruppe darstellt,  
 R<sub>4</sub> einen heterocyclischen Fünfring mit 1—4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1—5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- und Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und die vorgenannten Fünf- und Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Halogen-, Oxo- oder Cyangruppen substituiert sein können, 10  
 X eine Bindung, eine Alkyl-, die Vinyl-, die Iminogruppe —NH— oder die Carbonylaminogruppe —CONH— bedeutet. 15

#### 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VI



(VI)

in welcher  
 R<sub>1</sub> einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt,



(II)

wobei R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-trifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylaminogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alenyl-, Alkyl-, Cyanoalkoxy-, Carboxyalkoxy-, Alkoxy-carbonylalkoxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können, oder R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls substituierten Naphthylrest bedeutet oder R<sub>1</sub> einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Fünfring mit 1—4 Heteroatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Sechsring mit 1—5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, 50  
 oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt, R<sub>1</sub> neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkynyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylaminogruppe bedeutet, 55

- R<sub>2</sub> eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet, 60  
 R<sub>3</sub> eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit R<sub>2</sub> zusammen eine Cycloalkylengruppe darstellt,  
 R<sub>4</sub> einen heterocyclischen Fünfring mit 1—4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1—5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- und Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und die vorgenannten Fünf- und Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Halogen-, Oxo- oder Cyangruppen substituiert sein können, 65  
 X eine Bindung, eine Alkyl-, die Vinyl-, die Iminogruppe —NH— oder die Carbonylaminogruppe —CONH— bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß man nach an sich bekannten Methoden

A) Amine der allgemeinen Formel III



in der R<sub>4</sub> die oben angegebene Bedeutung hat, diazotiert, anschließend entweder  
a) zu den Hydrazinen der allgemeinen Formel IV



15 in der R<sub>4</sub> die oben angegebene Bedeutung hat, reduziert und diese dann mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



20 in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder  
b) in einer Japp-Klingemann-Reaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



25 in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y einen die Methingruppe aktivierenden Rest darstellt, umsetzt und diese anschließend zu den gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel VI verseift, oder

B) Amine der allgemeinen Formel III



in der R<sub>4</sub> die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII



40 in der Z Fluor, Chlor, Brom oder Jod und E eine geeignete Schutzgruppe für die Carboxylgruppe, beispielsweise eine niedere Alkoxygruppe, bedeutet, umsetzt, anschließend die Schutzgruppe E beispielsweise durch Verseifung wieder abspaltet und die erhaltenen freien Säuren zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IX



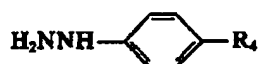
50 nitrosiert, und diese dann mit wasserentziehenden Reagenzien in die Sydnone X



60 in der R<sub>4</sub> die oben genannte Bedeutung hat, umwandelt, diese anschließend in die Hydrazine der allgemeinen Formel IV

65





(IV)

in der  $R_4$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, zerlegt, und die Verbindungen anschließend in situ mit Verbindungen der allgemeinen Formel V



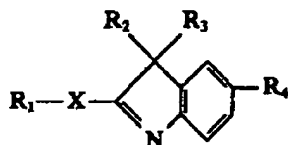
(V)

in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu den Hydrazonen VI abfängt.

7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 5 als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1.

## Beschreibung

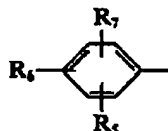
Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3H-Indole der allgemeinen Formel I,



(I)

in welcher

$R_1$  einen Phenylring der allgemeinen Formel II darstellt,



(II)

wobei  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, N-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder cyclische Iminogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxy-carbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, 1-Imidazolyl-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können, oder  $R_1$  einen gegebenenfalls substituierten Naphthylrest bedeutet oder  $R_1$  einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Fünfring mit 1–4 Heteroatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Sechsring mit 1–5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und die Fünf- oder Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert oder mit einem Phenylring zu einem Bicyclus kondensiert sein können, oder für den Fall, daß X eine Bindung darstellt,  $R_1$  neben den oben genannten Gruppen auch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Amino-alkyl-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Formylamino- oder Alkylsulfonylamino-Gruppe bedeutet,

$R_2$  eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet,

$R_3$  eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet oder mit  $R_2$  zusammen eine Cycloalkylengruppe darstellt,

$R_4$  einen heterocyclischen Fünfring mit 1–4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1–5 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- und Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und die vorgenannten Fünf- und Sechsringe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Amino-, Halogen-, Oxo- oder Cyangruppen substituiert sein können,

X eine Bindung, eine Alkyl-, die Vinyl-, die Iminogruppe  $-NH-$  oder die Carbonylaminogruppe  $-CONH-$  bedeutet,

deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren und Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Für den Fall, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt wurden, die ein Asymmetriezentrum

enthalten, sind auch Gegenstand der Erfindung die optisch aktiven Formen und racemischen Gemische dieser Verbindungen.

Diese neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere steigern sie die Herzkraft und/oder wirken blutdrucksenkend und/oder beeinflussen die Thrombozytenfunktion und verbessern die Mikrozirkulation.

Bedeutet  $R_1$  einen Phenylring der allgemeinen Formel II, so kann der Alkylteil der bei  $R_2$ ,  $R_5$  und  $R_7$  genannten Substituenten 1—5 Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise 1—4 Kohlenstoffatome. Bevorzugt in diesem Sinne sind beispielsweise die Methansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, n-Propansulfonyloxy-, Isopropansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-, n-Propylsulfonylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-, n-Propylsulfonylmethyl-, Methansulfonylamino-, Ethansulfonylamino-, n-Propansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Methyl-methansulfonylamino-, N-Ethyl-methansulfonylamino-, N-Methyl-ethansulfonylamino-, N-Ethyl-ethansulfonylamino-, N-Isopropyl-ethansulfonylamino-, N-Methyl-n-propansulfonylamino-, N-n-Propyl-n-propansulfonylamino-, N-Methyl-trifluormethansulfonylamino-, N-Ethyl-trifluormethansulfonylamino-, N-Isopropyl-trifluormethansulfonylamino-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Di-n-propylaminocarbonyl-, N-Methyl-ethylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, n-Propylaminosulfonyl-, n-Butylaminosulfonyl-, n-Pentylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Diethylaminosulfonyl-, Di-n-propylaminosulfonyl-, N-Methyl-isopropylaminosulfonyl-, Acetylamin-, Propionylamin-, Methylcarboxylamin-, Ethylaminocarbonylamino- oder Propylaminocarbonylamino-Gruppe, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Allyloxy-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 2-Pentenyl-, Propargyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, Cyanmethyl-, Cyanethyl-, Methoxycarbonylmethoxy-, Methoxycarbonylethoxy-, Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe.

Bei Sulfonylgruppen, die durch cyclische Iminogruppen substituiert sein können, sind bevorzugt die Morpholino-, Thiomorpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino- und Hexamethyleniminosulfonylgruppen.

Insbesondere sind bevorzugt für

$R_2$  Wasserstoff, eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-Gruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei jeder der vorstehend genannten Alkylteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Nitro-, Cyan- oder Alkylaminosulfonylgruppe mit 1—4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarboxylamin-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylamino-Gruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei jeder der vorgenannten Alkylteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe vorzugsweise mit 1—3 Kohlenstoffatomen, eine Cyanmethyl- oder Methoxycarbonylmethoxygruppe, die Trifluormethylgruppe oder die 1-Imidazolylgruppe, für  $R_5$  Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1—3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil oder ein Halogenatom und für  $R_7$  Wasserstoff oder die Methoxygruppe.

Der Phenylteil kann 1 bis 3 der genannten Substituenten tragen.

Bevorzugte monosubstituierte Phenylverbindungen sind die Hydroxy-,  $C_1$ — $C_3$  Alkyl-,  $C_1$ — $C_3$  Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyl-, Methoxycarbonylmethoxy-, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Amino-,  $C_1$ — $C_3$  Dialkylamino-,  $C_1$ — $C_3$  Alkylmercapto-,  $C_1$ — $C_3$  Alkylsulfinyl-,  $C_1$ — $C_3$  Alkylsulfonyl-,  $C_1$ — $C_3$  Alkylsulfonyloxy- und die 1-Imidazolyl-phenyle, wobei der Substituent in 2-, 3- oder 4-Stellung stehen kann.

Bevorzugte disubstituierte Phenyle enthalten als Substituenten eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-Gruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylaminosulfonyl-, Alkylcarboxylamin-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylamino-Gruppe, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyl-, Methoxycarbonylmethoxy-, Cyan-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Dialkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl- oder eine 1-Imidazolylgruppe, wobei die beiden Substituenten gleich oder verschieden sein können und in 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Stellung bevorzugt jedoch in 2,4-, 2,5- und 3,4-Stellung stehen können und die vorgenannten Alkylreste, allein oder in Kombination mit anderen Resten, 1—3 C-Atomen aufweisen können.

Bevorzugter trisubstituierter Phenylrest ist der 3,4,5-Trimethoxyphenylrest.

Bedeutet  $R_1$  einen heterocyclischen Fünfring mit 1—4 Heteroatomen oder einen heterocyclischen Sechsring mit 1—5 Heteroatomen, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- oder Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und gegebenenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoff tragen können, so sind in diesem Sinne bevorzugt der Pyrrol-, Furan-, Thiophen-, Pyrazol-, Imidazol-, Thiazol-, Isothiazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Triazol-, Tetrazol-, Thiadiazol-, Oxadiazol-, Pyrazin-, N,N'-Dioxy-pyrazin-, Pyrimidin-, N,N'-Dioxy-pyrimidin-, Pyridazin-, Oxazin-, Thiazin-, Triazin-, Tetrazin-, Pyridin-, N-Oxy-pyridin-, Piperidin-, Piperazin-, Morpholin- und Thiomorpholinrest.

Alkyl-, Alkoxy- und Alkylmercapto-Substituenten in den heterocyclischen Fünf- und Sechsringen können 1—6, vorzugsweise 1—4 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt ist der Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-,

X 2-oxo-2,3-dihydro-4(5)-imidazolylrest und  
einen Valenzstrich, die Vinylgruppe, die Methylengruppe, die Iminogruppe oder Carbonylamino-  
gruppe bedeutet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach literaturbekannten Verfahren für die Indol-Synthese hergestellt werden.

Vergleiche hierzu:

- a) P.L. Julian, E.W. Meyer und H.C. Printy, in R.C. Elderfield (Ed.), Heterocyclic Compounds, Vol. 1, S. 1—231, John Wiley and Sons, N.Y. 1952  
b) R.K. Brown, in W.J. Houlihan (Ed.), Heterocyclic Compounds, Vol. 25, Part I, S. 227—537, John Wiley and Sons, N.Y. 1972.

Besonders vorteilhaft ist der in Schema 1 gezeigte Syntheseweg.

Wie aus Schema 1 ersichtlich lassen sich die literaturbekannten oder nach literaturbekannten Vergleichsverfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der  $R_4$  die angegebene Bedeutung hat, diazotieren, und das Diazoniumsalz zum Hydrazin IV reduzieren. Durch Umsetzung dieser Hydrazine mit Verbindungen der allgemeinen Formel V



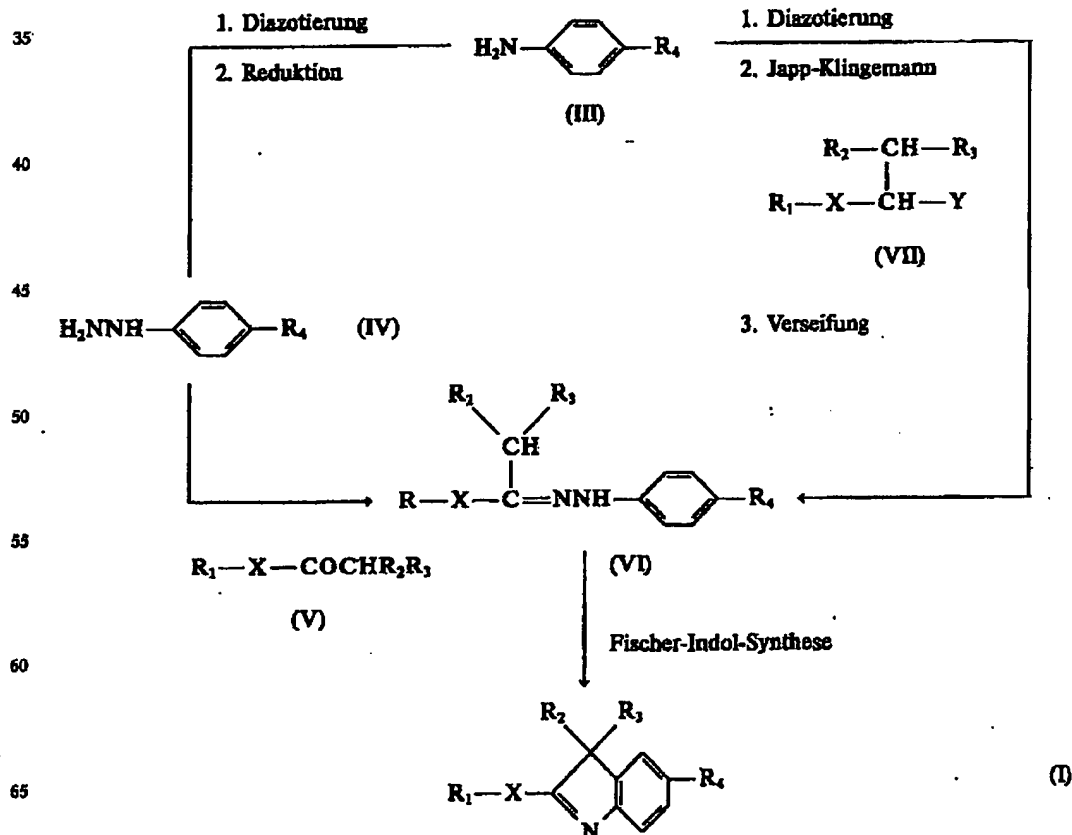
in der

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und X die oben genannte Bedeutung haben, gelangt man zu den Hydrazone VI, die durch eine Fischer-Indol Synthese zu Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert werden können. Andererseits lassen sich die Hydrazone der allgemeinen Formel VI auch dadurch erhalten, daß man das Diazonium-Salz der Amine III in einer Japp-Klingemann-Reaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII



in der

Schema 1



$R_1, R_2, R_3$  und  $X$  die angegebene Bedeutung haben und  $Y$  ein die Methingruppe aktivierende Rest ist, umgesetzt. Dieser Rest kann z. B. ein Aldehyd, Keton, Ester, Carbonsäure oder Nitril sein. Die im Reaktionsgemisch intermediär anfallende Azoverbindung wird ohne Isolierung direkt zum Hydrazone versetzt.

Die Verbindungen der Formel VI sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die Diazotierung der Amine III wird vorzugsweise unter neutralen oder sauren Bedingungen in einem polaren Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen  $-70^\circ\text{C}$  und  $50^\circ\text{C}$  vorzugsweise jedoch zwischen  $-5^\circ\text{C}$  und  $10^\circ\text{C}$  durchgeführt.

Zur Diazotierung kommen vorwiegend anorganische Salze oder organische Ester der salpetrigen Säure in Frage wie z. B.  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{KNO}_2$  oder Amylnitrit.

Die Reduktion der Diazoniumsalze wird überwiegend in den oben genannten Lösungsmitteln, in denen die Diazotierung ausgeführt wurde, bei Temperaturen zwischen  $-50^\circ\text{C}$  und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorgenommen, vorzugsweise jedoch zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $80^\circ\text{C}$ , wobei als Reduktionsmittel Alkalisulfite, Schwefeldioxid, Dithionite, Zinn(II)chlorid, Zinkstaub, Eisen, Natriumamalgam, Triphenylphosphin, Endiole oder auch eine elektrochemische Reduktion in Frage kommen.

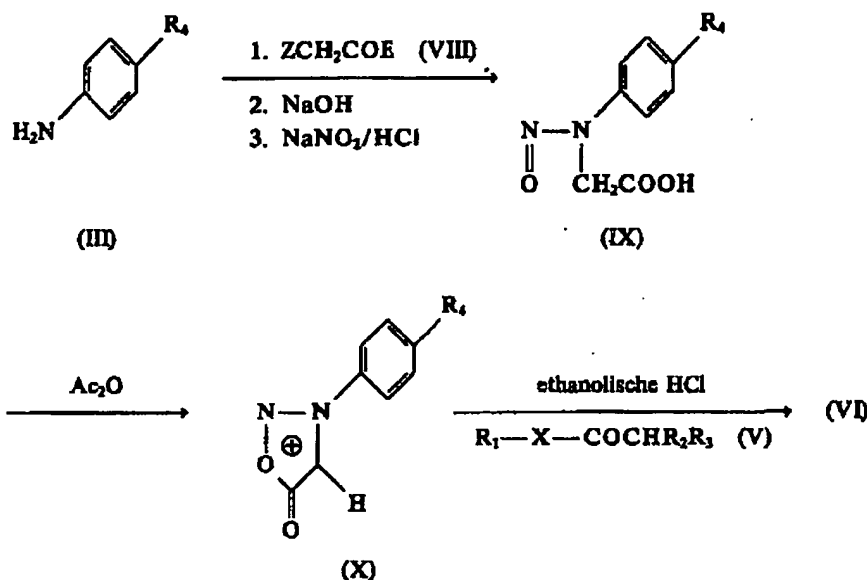
Die Umsetzung der Hydrazine mit Verbindungen der allgemeinen Formel V kann in Lösungsmitteln wie Wasser, Alkohol, Benzol, Toluol, Dioxan, DMF, Diethylether oder THF bei Temperaturen zwischen  $-80^\circ\text{C}$  bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden. Vorteilhaft ist auch der Zusatz einer anorganischen oder organischen Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Essigsäure.

Die Japp-Klingemann-Reaktion wird vorteilhaft in den Lösungsmitteln durchgeführt, in denen die bereits oben beschriebene Diazotierung durchgeführt werden kann. Dies sind also insbesondere Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen  $-50^\circ\text{C}$  bis  $80^\circ\text{C}$  vorzugsweise jedoch zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $25^\circ\text{C}$ . Die nachfolgende Verseifung kann thermisch oder nach Zusatz einer Base oder Säure wie z. B. Natronlauge, Kalilauge, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Eisessig bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt werden.

Die Fischer-Indol-Synthese der Hydrazone VI wird ohne Lösungsmittel oder in einem Solvens wie Alkohol, Nitrobenzol, Essigsäure, Xylol, Cumol, Toluol thermisch oder in Gegenwart eines sauren Katalysators, der jedoch auch Lösungsmittel sein kann, durchgeführt, wobei Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Eisessig, Ameisensäure, Zink(II)chlorid, Bortrifluorid, Kationenaustauscher, Sulfosalicylsäure oder Polyphosphatester in Frage kommen bei Temperaturen zwischen  $0^\circ\text{C}$  und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels.

Die Hydrazone der allgemeinen Formel VI lassen sich gegebenenfalls auch aus den Aminen III über die Sydnone X nach Schema 2 herstellen.

Schema 2



Die Umsetzung von Aminen III mit Verbindungen VIII, in denen  $Z$  ein Halogen wie  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  oder  $\text{I}$ , vorzugsweise jedoch  $\text{Br}$  und  $\text{E}$  eine für die Carboxylgruppe geeignete Schutzgruppe, beispielsweise eine Alkoxygruppe, bedeutet, wobei insbesondere Halogenessigester in Frage kommen, wird vorteilhaft in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln wie z. B. Methylenchlorid, Toluol, Dioxan, Alkoholen oder Dimethylformid bei Temperaturen zwischen  $-50^\circ\text{C}$  und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen  $25^\circ\text{C}$  und  $100^\circ\text{C}$ , durchgeführt.

Die so erhaltenen Ester können nach wohlbekannten Verfahren z. B. mit anorganischen Basen wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat in protischen

Lösungsmitteln wie Wasser oder Alkohol oder mit anorganischen oder organischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Eisessig, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls unter Zugabe eines Lösungsmittels wie Wasser oder Alkohol verseift werden.

Die Nitrosierung der erhaltenen Säuren zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IX wird vorzugsweise unter neutralen oder sauren Bedingungen in einem polaren Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen  $-70^{\circ}\text{C}$  und  $50^{\circ}\text{C}$  vorzugsweise jedoch zwischen  $-5^{\circ}\text{C}$  und  $10^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Zur Nitrosierung kommen vorwiegend anorganische Salze oder organische Ester der salpetrigen Säure in Frage wie z. B.  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{KNO}_2$  oder Amylnitrit.

Die Umsetzung der N-Nitroso-carbonsäuren IX zu den Sydnonen X gelingt in inerten Lösungsmitteln wie z. B. Dioxan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol mit wasserentziehenden Reagenzien wie z. B. Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid, Schwefelsäure, Phosphorpentoxid,  $\text{PCl}_5$  oder  $\text{PCl}_3$  bei Temperaturen zwischen  $-50^{\circ}\text{C}$  und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorteilhaft jedoch zwischen  $25^{\circ}\text{C}$  und  $100^{\circ}\text{C}$ .

Die Sydnone X lassen sich unter sauren Bedingungen in die Hydrazine IV zerlegen, die in situ mit den Ketonen V zu den Hydrazonen VI abgefangen werden. Als Säuren für die Verseifung der Sydnone kommen Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder organische Säuren wie Eisessig bei Temperaturen zwischen  $-70^{\circ}\text{C}$  und  $100^{\circ}\text{C}$  vorzugsweise zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $70^{\circ}\text{C}$  in Betracht.

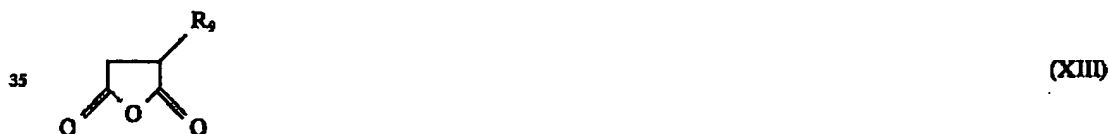
Bedeutet  $R_4$  in Verbindungen der allgemeinen Formel I einen 3-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl- oder 5-Methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinylrest, so lassen sich diese Verbindungen der allgemeinen Formel I auch dadurch herstellen, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel XI



in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und X die angegebene Bedeutung haben, mit Säurechloriden der Formel XII



oder Carbonsäureanhydriden der Formel XIII



in denen  $R_8$  Alkylreste mit 1–6 C-Atomen darstellen und  $R_9$  Wasserstoff oder die Methylgruppe ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel XIV oder deren  $R_8$ -Ester



50 umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIV können mit Hydrazinen zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und X die angegebene Bedeutung haben und  $R_4$  einen 3-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl- oder 5-Methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinylrest bedeutet, cyclisiert werden.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel XI mit Verbindungen der Formel XII oder XIII führt man in einem Lösungsmittel wie Kohlendisulfid, Methylchlorid, Dichlorethan oder Nitrobenzol in Gegenwart eines Überschusses einer Lewisäure wie Aluminiumchlorid oder Aluminiumbromid bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise beim Siedepunkt des Lösungsmittels oder in Gegenwart eines großen Überschusses (bis 10 mol) Aluminiumchlorid in Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $150^{\circ}\text{C}$  durch.

Die Cyclisierung von Verbindungen der Formel XIV erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol oder in einer Mischung wie Isopropanol/Wasser in Gegenwart von 1–5 mol Hydrazinhydrat, vorzugsweise mit 1–2 mol Hydrazinhydrat, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch nachträglich in eine andere Verbindung der Formel I umgewandelt werden.

65 Dies trifft zum Beispiel zu:

a) für die Oxidation des Fünf- der Sechsrings mit einem oder mehreren Stickstoffatomen zu den entsprechenden N-Oxiden. Die Oxidation wird zweckmäßig mit einem oder mehreren Äquivalenten des verwend-

ten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20–100°C oder in Aceton bei 0–60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C.

b) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und  $R_3$  eine Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe darstellt, durch nachträgliche Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel XV,



in der

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  und  $X$  wie eingangs definiert sind und  $R_3'$  eine Alkylmercapto- oder Alkylsulfonylmethylgruppe mit jeweils 1–3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil ist. Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen –80°C und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylmethylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid oder Chloroform bei –20°C bis 60°C, mit Natriummetaperiodat in wäbrigem Methanol oder Ethanol bei –15°C bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäbriger Essigsäure, mit N-Bromid-succinimid in Ethanol, mit tert.-Butyl-hypochlorit in Methanol bei –80°C bis –30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäbrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei –70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlorkomplex wird zweckmäßigerweise mit wäbrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfonylmethylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem bzw. mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

c) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und  $R_3$  eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonyl- oder N-Alkyl-trifluormethansulfonylamino-Gruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formeln XVI



in der

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  und  $X$  wie eingangs definiert sind und  $R_5''$  eine Hydroxy-, Amino- oder N-Alkylaminogruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil darstellt, mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel XVII



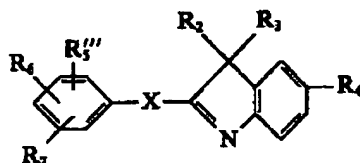
in der

$R_{10}$  eine Alkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe darstellt, in Gegenwart eines wasserentziehenden und/oder die Säure oder das Amin aktivierenden Mittels oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid, vorzugsweise jedoch mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel XVII z. B. mit deren Anhydrid oder Halogenid wie

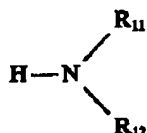
Methansulfonsäurechlorid oder Ethansulfonsäurechlorid, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

d) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und  $R_2$  eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamin-Gruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XVIII



(XVIII)

in der  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  und X wie eingangs definiert sind und  $R_5'''$  eine Carboxyl- oder Hydroxysulfonylgruppe darstellt, oder einem reaktionsfähigen Derivat hiervon wie z. B. Ester oder Säurechlorid mit einem Amin der allgemeinen Formel XIX



(XIX)

in der  $R_{11}$  und  $R_{12}$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1–5 Kohlenstoffatomen darstellen, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, falls  $R_5'''$  die Carboxyl- oder Hydroxysulfonylgruppe darstellt. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Ethanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionylidiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines der Aminogruppe aktivierenden Mittels, z. B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen –25 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen –10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt, desweiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z. B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden.

Besonders vorteilhaft wird jedoch die Umsetzung mit einem entsprechenden Halogenid, z. B. dem Carbon säure- oder Sulfonsäurechlorid und einem entsprechenden Amin, wobei dieses gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, und bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt.

e) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  einen Phenylring der Formel II oder einen heterocyclischen Fünf- oder Sechsering bedeutet und X die Carbonylaminogruppe darstellt, durch nachträgliche Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die angegebene Bedeutung haben,  $R_1$  Wasserstoff ist und X die Gruppe NH bedeutet. Diese Reaktionen werden vorzugsweise durch Umsetzung mit Carbonsäurederivaten wie Säurehalogeniden, Carbonsäureestern oder anderen aktivierten Carbonsäurederivaten wie z. B. Anhydriden, durchgeführt.

f) für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Rest der allgemeinen Formel II ist, wobei  $R_2$  eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylalkoxy- oder Carboxyalkoxygruppe bedeutet, durch nachträgliche Alkoholyse und/oder Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Rest der allgemeinen Formel II ist, wobei  $R_2$  eine Cyan- oder Cyanalkoxygruppe darstellt.

Die nachträgliche Alkoholyse und/oder Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Ethanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol und Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen –10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Ferner können die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I anschließend gewünschtenfalls in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere

und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze bei einer langen Wirkungsdauer überlegene pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine blutdrucksenkende und/oder positiv inotrope Wirkung und/oder beeinflussen die Thrombozytenfunktion und verbessern die Mikrozirkulation.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht toxische Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdispersierte Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 1–500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2–3 mal pro Tag 1–2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5–200 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch 1 mal pro Tag 1–2 Tabletten mit 1–500 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1–8 mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 0,5–200 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden und deren Tautomere:

- 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(3-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridazinyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(2-Pyrazinyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(3-Thienyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Thiazolyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-Phenyl-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(2-Chlorphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Methylphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Methylmercaptophenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(3-Trifluormethylphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(2-Hydroxyphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Aminocarbonylphenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-Methylamino-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridylcarbonylamino)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 3,3-Dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(2-oxo-2,3-dihydro-6H-1,3,4-oxadiazin-5-yl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(5-oxo-4,5-dihydro-6H-1,3,4-oxadiazin-2-yl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydro-5-pyrazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-3-pyrazolyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(4-Methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-3-yl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3-dihydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3,3-diethyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3-methyl-3-ethyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3-methyl-3-butyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3-methyl-3-phenyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2-(4-Pyridyl)-3,3-diphenyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol  
 2'-(4-Pyridyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-5'-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3'H-indol]  
 2'-(4-Pyridyl)-spiro[cyclohexan-1,3'-5'-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3'H-indol]  
 2'-(4-Pyridyl)-spiro[cyclopropan-1,3'-5'-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3'H-indol]  
 2'-(4-Methoxyphenyl)-spiro[cyclopentan-1,3'-5'-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3'H-indol]  
 2'-(4-Morpholino)-spiro[cyclopentan-1,3'-5'-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3'H-indol]



## Beispiel 1

## 2,3,3-Trimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol Hydrochlorid

- 5 a) 6,0 g (24,9 mmol) 6-(4-Hydrazinophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on Hydrochlorid in 170 ml 50proz. Ethanol wurden bei Raumtemperatur mit 3,2 ml (29,7 mmol) Isopropylmethylketon versetzt. Nach 3 Stunden wurde abgesaugt, der Rückstand mit 50proz. Ethanol nachgewaschen, erneut in Wasser suspendiert und mit 2 N Ammoniak neutralisiert und abgesaugt. Man erhält 5,1 g Isopropylmethylketon-[4-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)phenylhydrazon] vom Schmp. 98–100°C.
- 10 b) 3,5 g (12,9 mmol) des Hydrazons wurden unter Stickstoff in 40 ml Polyphosphorsäure 3 Stunden bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde noch warm auf Eiswasser gegossen, neutralisiert, mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 99 : 1) wurde der Rückstand in Ethanol gelöst, mit ethanolischer Salzsäure sauber gestellt und die Kristalle abgesaugt. Man erhält 1,9 g der Titelverbindung vom Schmp. 276°C als Hydrochlorid.

## Beispiel 2

Analog Beispiel 1 wurden erhalten:

20	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
25	a) 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol aus 4-Pyridyl-isopropylketon-[4-(5-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)phenylhydrazon] Schmp. 225–227°C	14%	194–196
30	b) 2-(4-Pyridyl)-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol aus 4-Pyridyl-isopropylketon-[4-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)phenylhydrazon] Schmp. 247–249°C	18%	220–222

## Beispiel 3

## 2-Methylamino-3,3-dimethyl-5-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-6-pyridazinyl)-3H-indol

- 40 a) 5,2 g (29,7 mmol) 2-Methylamino-3,3-dimethyl-3H-indol wurden in 100 ml Dichlormethan vorgelegt, 16 g Aluminiumtrichlorid eingetragen und unter Rührföhlung 5,4 g (33 mmol) Bernsteinsäureethylesterchlorid zuge tropft. Man rührt 4 Stunden bei 25°C, gießt auf Eis, extrahiert, trocknet und engt ein. Man erhält 8,1 g 4-Oxo-4-(2-methylamino-3,3-dimethyl-3H-indol-5-yl)buttersäureethylester vom Schmp. 90–96°C.
- 45 b) 8 g (26,5 mmol) des obigen Esters wurden mit 4 ml Hydrazin-Hydrat, 40 ml Ethanol und 0,2 ml Eisessig 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, anschließend abgesaugt, der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/mlt Ammoniak gesättigtes Methanol 15 : 1) gereinigt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält 4,2 g der Titelverbindung vom Schmp. 320–24°C.